

〔B. 婦人科癌—初期癌治療における機能温存とその限界〕

3. 卵巣悪性腫瘍

琉球大学医学部
産科婦人科教授
金澤 浩二

座長：国立福山病院
院長
平林 光司

はじめに

卵巣悪性腫瘍の生命予後は重大であるが、その臨床病態が正確に把握され、有効な化学療法が導入されるにつれて、その治療成績は漸次改善されつつある。これにともなって、若年/生殖期患者の治療に際し、その妊孕能を温存できないかという検討がなされるようになった。卵巣悪性腫瘍の約80数%は表層上皮性・間質性腫瘍と胚細胞腫瘍とであり、また、機能温存治療は主にこれら二者について検討されてきている。

年齢別、進行期別分布

本講演の自験解析症例は表層上皮性・間質性腫瘍156例（境界悪性32例、悪性124例）、悪性胚細胞腫瘍31例とした。これら症例の年齢別分布は、前者の境界悪性群で29歳以下：15.6%、30～39歳：31.3%、悪性群で29歳以下：5.6%、30～39歳：12.1%であり、とくに境界悪性群では39歳以下の症例が46.9%を占めた。胚細胞腫瘍では29歳以下：87.1%、30～39歳：9.8%であり、39歳以下の症例が実に96.9%に達した。また、進行期別分布、とくにⅠ期の占める率は、表層上皮性・間質性腫瘍の境界悪性群で84.4%、悪性群で32.3%、胚細胞腫瘍で51.6%であった。すなわち、既に指摘されているように、表層上皮性・間質性腫瘍の境界悪性群、および、悪性胚細胞腫瘍は若年/生殖期女性に好発し、加えて初期癌が多いことから、機能温存治療の求められる症例に遭遇することが多い。

妊孕能温存治療の Criteria

従来、卵巣悪性腫瘍の妊孕能温存治療における Recommended Criteria とされてきたものを表1に示した。とくに、Ⅰa期であること、境界悪性/高分化であること、の二つが強調されてきた。以下、自験症例を通してこれらの点に関して考察する。

〔Ⅰ. 表層上皮性・間質性腫瘍〕

境界悪性群：Ⅰ期27例（Ⅰa期18例、Ⅰb+Ⅰc期9例）では再発/死亡をみていないが、Ⅱ期1/3例、Ⅲ期1/2例に死亡をみた。Ⅰ期27例中9例に妊孕能温存治療を行った（表2）。うちⅠc期2例はいずれも術中被膜破綻であった。

悪性群：Ⅰa期14例では再発/死亡をみていないが、Ⅰc期5/26例に死亡をみた。Ⅰa期14例中3例、Ⅰc期26例中5例に妊孕能温存治療を行った（表2）。組織型は漿液性/高分化、粘液性/高分化、類内膜性/高分化であった。Ⅰc期5例にはいずれも術後化学療法を行った。一方、Ⅰc期6/26例に再発/死亡をみたが、うち5例は術中被膜破綻以外のⅠc期であり、組織型は明細胞腺癌、未分化癌、また、中ないし低分化が多かった。

以上の妊孕能温存17例において14妊娠（11正期産/早産、3流産）をみた。治療に原因し

（表1）機能/妊孕能温存治療
— Recommended Criteria —

- Ⅰa期であること
- 境界悪性/高分化であること
- 挙児希望が強いこと
- インフォームド・コンセントがあること

(表2) 表層上皮性・間質性腫瘍：妊孕能温存症例

	症例(年齢)	進行期(組織型)	遺残病巣	化学療法	経過(月数)
[境界悪性]	O.S.(29)	Ia(漿液)	なし	CAP×2	NED(141), 整順, 分娩, 流産
	O.Y.(29)	Ia(漿液)	なし	CAP×3	NED(125), 整順
	T.Y.(27)	Ia(粘液)	なし	(一)	NED(143), 整順, 分娩
	H.S.(30)	Ia(粘液)	なし	(一)	NED(117), 整順
	S.R.(24)	Ia(粘液)	なし	(一)	NED(97), 整順, 分娩
	G.A.(32)	Ia(粘液)	なし	(一)	NED(76), 整順, 流産, 早産
	W.S.(24)	Ia(類内)	なし	(一)	NED(124), 整順
	W.N.(41)	Ic*(漿液)	なし	(一)	NED(88), 不順
	N.A.(27)	Ic*(粘液)	なし	CAP×3	NED(112), 整順
[悪性]	I.A.(27)	Ia(漿液/高)	なし	CAP×2	NED(124), 整順, 分娩
	N.K.(26)	Ia(粘液/高)	なし	CAP×3	NED(122), 整順, 早産
	S.M.(29)	Ia(粘液/高)	なし	(一)	NED(84), 整順, 分娩
	H.M.(26)	Ic*(粘液/高)	なし	CAP×3	NED(96), 整順
	T.Y.(21)	Ic*(粘液/高)	なし	CAP×3	NED(124), 整順, 分娩, 分娩
	N.E.(28)	Ic*(粘液/高)	なし	CAP×3	NED(116), 整順, 分娩, 分娩
	O.F.(31)	Ic*(類内/高)	なし	CAP×3	NED(113), 不順
	S.S.(32)	Ic(類内/高)	なし	CAP×3	NED(161), 不順, 流産

*: 術中被膜破綻

たと判断される月経異常/不妊をみていない。

これらの成績および文献的報告^{1)~7)}に基づいて、妊孕能温存治療の限界を要約すると以下のごとくである。境界悪性の場合、I期の予後はきわめて良好であり、Ia期とIb+Ic期との生存率に有意差があるとの成績はなく、また、妊孕能温存手術群と非温存手術群との生存率に有意差があるとの成績もないことから、Ia期以外に、Ib, Ic期でも、腫瘍の完全摘出を前提として、妊孕能温存を考慮してよいと考える。なお、漿液性、粘液性以外の組織型についてはデータが乏しくコメントできないのが現状である。悪性の場合、Ib+Ic期の予後はIa期の予後に比較して有意に悪いとの成績がほぼ一般的であり、原則として、Ia期に限定すべきである。しかし、術中被膜破綻のIc期では妊孕能温存を考慮してよい。ただし、明細胞腺癌、また、中/低分化なものは除外するのが妥当である。

(Ⅱ. 悪性胚細胞腫瘍)

本腫瘍のほとんどが若年/生殖期女性に発生し、70~75%がI期であること、未分化胚細胞腫では約85%が、卵黄嚢腫瘍と未熟奇形腫ではほぼ100%が片側性であること、有用なマーカーと有効な化学療法があること、などから妊孕能温存治療を求めうる患者が多い。

自験31例の生存率は、全体として、3生率86.2%, 5生率84.6%であった。未分化胚細胞腫5/7例、卵黄嚢腫瘍6/10例、未熟奇形腫7/7例、絨毛癌1/1例、混合型胚細胞腫2/6例に妊孕能温存治療を行い、その進行期は、Ia期7例、Ic期5例、Ⅱ期3例、Ⅲ期3例、Ⅳ期1例、再発2例であった(表3)。一方、卵黄嚢腫瘍3例、加えて、妊孕能温存治療を行った未熟奇形腫G3 1例に死亡をみた。

妊孕能温存21例において6妊娠(5正期産, 1流産)をみた。治療に原因したと判断される月経異常2例をみている。

以上の成績および文献的報告^{8)~11)}に基づいて、妊孕能温存治療への限界を要約すると以下のごとくである。悪性胚細胞腫瘍では化学療法がきわめて有効であり、腫瘍摘出に際し、対側卵巣および子宮を温存することが、その後の臨床経過と生命予後に影響することはないとする見解が多い。したがって、原則として、限界とすべきCriteriaはないといえる。ただし、術後化学療法は強力かつ的確に施行されることが必須である。なお、卵黄嚢腫瘍、未熟奇形腫G3は比較的予後不良であることを考慮しておく必要がある。

(表 3) 悪性胚細胞腫瘍：妊孕能温存症例

	症例(年齢)	進行期	遺残病巣	化学療法	経過(月数)
[未分化胚細胞腫]	S.S.(17)	Ia	なし	(-)	NED(135), 整順
	S.N.(20)	Ia	なし	(-)	NED(98), 整順
	H.Y.(24)	Ic	なし	VBP×3	NED(20), 整順
	M.M.(21)	IIc	なし	VBP×3	NED(123), 整順, 流産, 分娩
	T.H.(12)	IIIc	なし	VBP×4	NED(75), 整順
[卵黄嚢腫瘍]	S.K.(13)	Ia	なし	VBP×4	NED(92), 整順
	N.K.(23)	Ic	なし	VBP×4	NED(57), 整順
	S.K.(14)	Ic	なし	VBP×4	NED(56), 整順
	U.S.(21)	Ic	なし	VBP×4	NED(44), 整順, 分娩
	H.M.(16)	IIb	なし	VBP×3	NED(114), 整順, 分娩
	O.S.(21)	再発	3×3×3cm*	VBP×5	NED(121), 整順, 分娩
[未熟奇形腫]	S.N.(16)	Ia/G2	なし	VAC×2, VBP×1	NED(122), 不順
	K.H.(10)	Ia/G2	なし	VAC×2	NED(137), 不順
	U.H.(14)	Ia/G2	なし	VAC×6	NED(105), 整順
	J.K.(20)	Ic/G2	なし	VBP×5	NED(119), 整順
	T.I.(16)	IIc/G3	3×3×2cm	VBP×6, 254-S	DOD(15)
	Y.R.(8)	IIIb/G2	1×1×1cm	VAC×1, VBP×4	NED(130), 整順
	N.Y.(20)	再発/G3	9×5×5cm*	BEP×1, VelP×6 EMA/CO×11	NED(13), 無月経
[絨毛癌]	H.T.(30)	Ia	なし	MAC×3	NED(88), 整順, 分娩, 分娩
[混合型胚細胞腫瘍]	Y.R.(21) ¹⁾	IIIc	9×9×4cm	VBP×6	NED(37), 整順, 分娩
	I.M.(14) ²⁾	IV	4×4×3cm	VBP×5	NED(78), 整順

* 再発病巣, ¹⁾卵黄嚢腫瘍＋未熟奇形腫＋胎芽性癌, ²⁾未分化胚細胞腫＋卵黄嚢腫瘍

妊孕能温存治療の要点

妊孕能温存への治療方針を表4に示した。対側温存卵巣の生検は、少なくとも表層上皮性・間質性腫瘍の漿液性腫瘍、胚細胞腫瘍の未分化胚細胞腫以外では省略する方が望ましいとする見解が多い。腫瘍の可及的摘出は原則として必須であるが、胚細胞腫瘍ではむしろ術後化学療法に期待する。術後化学療法は、表層上皮性・間質性腫瘍では妊孕能温存治療の対象となる境界悪性のI期、悪性高分化のIa期、胚細胞腫瘍では未分化胚細胞腫Ia期と未熟奇形腫G1Ia期には行わないとする見解が多い。化学療法はその投与量と投与スケジュールを厳格に守って行うことが肝要であり、とくに胚細胞腫瘍ではその臨床病態を決定づけることになる。化学療法は強力であるため、一般的副作用への対応、加えて卵巣の内分泌的保護を検討する必要がある。いわゆるSLOの適応については、なお議論が多い。胚細胞腫瘍のうちマーカーのない腫瘍では、腫瘍が存続する場合には、再手術による腫瘍の摘出ないし組織的確認が望ましい。

妊孕能温存治療後の問題点

十分なインフォームド・コンセントを前提として妊孕能温存治療を行うが、治療後の問題点を明確に承知していることも必須である(表5)。このような治療が、もしも患者の生命予後そのものに悪影響をおよぼす可能性があれば、それは厳に慎まれるべきであり、

(表 4) 卵巣悪性腫瘍の治療

—機能/妊孕能温存への治療方針—

初回手術：患側付属器摘出術

- ・対側卵巣と子宮の温存
- ・対側卵巣の精査/バイオプシー(?)
- ・正確な進行期診断と可及的腫瘍摘出

化学療法：多剤併用化学療法

- ・CAP, CP, Paclitaxel：表層上皮性・間質性腫瘍 悪性Ic期
- ・VBP, BEP：悪性胚細胞腫瘍
- ・卵巣の内分泌的保護

再手術：化学療法後残存腫瘍の摘出

- ・いわゆるSLO(?)
- ・Chemotherapeutic Retroconversion

(表 5) 卵巣悪性腫瘍の治療

—機能/妊孕能温存後の問題点—

- 再発の早期診断：厳重なフォローアップ
腫瘍マーカー、画像診断
- 卵巣機能の評価：化学療法による障害
- 妊孕能の評価：術後癒着、不妊
- 新妊娠への対応：妊娠中の再発
流産、胎児異常
- 二次(性)がん：CPA, Etoposide

今後一層のデータの蓄積と解析が必要である。

《参考文献》

- 1) Nakashima N, Nagasaka T, Oiwa N, et al. Ovarian epithelial tumors of borderline malignancy in Japan. *Gynecol Oncol* 1990 ; 38 : 90—98
- 2) Karen J, Trope C, Abeler V. A retrospective study of 370 borderline tumors of the ovary treated at the Norwegian Radium Hospital from 1970 to 1982. *Cancer* 1993 ; 71 : 1810—1820
- 3) Ji H, Yliskoski M, Anttila M, et al. Management of stage- I borderline ovarian tumors. *Int J Gynecol Obstet* 1996 ; 54 : 37—44
- 4) Bertelsen K, Holung B, Andersen JE, et al. Prognostic factors and adjuvant treatment in early epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1993 ; 3 : 211—218
- 5) Sjoval K, Nilsson B, Einhorn N. Different types of rupture of the tumor capsule and the impact on survival in early ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 1994 ; 4 : 333—336
- 6) Colombo N, Chiari S, Maggioni A, et al. Controversial issues in the management of early epithelial ovarian cancer : Conservative surgery and role of adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 1994 ; 55 : S 47—S 51
- 7) Ahmed FY, Wiltshaw E, A'Hern RP, et al. Natural history and prognosis of untreated stage I epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1996 ; 14 : 2968—2975
- 8) Gershenson DM. Menstrual and reproductive function after treatment with combination chemotherapy for malignant ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1988 ; 6 : 270—275
- 9) Wu P-C, Huang R-L, Lang J-H, et al. Treatment of malignant ovarian germ cell tumors with preservation of fertility : A report of 28 cases. *Gynecol Oncol* 1991 ; 40 : 2—6
- 10) Gershenson DM. Management of early ovarian cancer : Germ cell and sex cord stromal tumors. *Gynecol Oncol* 1994 ; 55 : S 62—S 72
- 11) Williams S, Blessing JA, Liao S-Y, et al. Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycin : A trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1994 ; 12 : 701—706